



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien

Lemke, Johannes R ; Bürki, Sarah E

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-167673>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Lemke, Johannes R; Bürki, Sarah E (2013). Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien. *Epileptologie*, 30:5-13.

Johannes R. Lemke¹ und Sarah E. Bürki²

Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern

¹ Abteilung für Humangenetik

² Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklung und Rehabilitation

Zusammenfassung

Epileptische Enzephalopathien stellen ein heterogenes Krankheitsspektrum dar, das sich durch das Auftreten neurologischer bzw. kognitiver Symptome in Verbindung mit epileptischer Aktivität auszeichnet. Die Diagnose des individuellen Syndroms ist wichtig für die Behandlung und Prognose. Durch den Wissenszuwachs der letzten Jahre sowie moderne Analysetechniken haben sich die Möglichkeiten zur Identifikation zugrundeliegender genetischer Defekte deutlich erhöht. Zudem zeigte sich eine klinische und genetische Überlappung der einzelnen Entitäten.

Epileptologie 2013; 30: 5 – 13

Schlüsselwörter: Epileptische Enzephalopathien, Ohtahara-Syndrom, West-Syndrom, Dravet-Syndrom, Genetik

Génétique des encéphalopathies épileptiques infantiles

Les encéphalopathies épileptiques sont un spectre de maladies hétérogènes, qui se manifestent par une activité épileptique en lien avec une détérioration neurologique respectivement cognitive. Le diagnostic du syndrome lui-même est important pour la thérapie et le pronostic. Grâce à l'accroissement des connaissances de ces dernières années et aux techniques d'analyse modernes, les possibilités d'identifier les défauts génétiques sous-jacents ont augmenté de manière significative. En outre, un chevauchement des entités cliniques et génétiques fut démontrés.

Mots clés : Encéphalopathies épileptiques, syndrome de Ohtahara, syndrome de West, syndrome de Dravet, génétique

Genetics of Infantile Epileptic Encephalopathies

Epileptic encephalopathies comprise a heterogeneous spectrum of disorders characterised by neurologic or cognitive symptoms in association with epileptic activity. The diagnosis of the individual syndrome is important for treatment and prognosis. The gain of knowledge of the last years as well as novel analysis techniques significantly increased the chances of identifying underlying genetic defects. This also revealed a clinical and genetical overlap of separate entities.

Key words: Epileptic encephalopathies, Ohtahara syndrome, West syndrome, Dravet syndrome, genetics

Einleitung

Die Epileptischen Enzephalopathien (EE) bezeichnen ein Konzept, für welches gemäss der neuen Nomenklatur der International League Against Epilepsy (ILAE) die epileptische Aktivität vermutlich selbst zur Ausprägung einer schweren kognitiven Beeinträchtigung und zu Verhaltensstörungen führt. Und dies noch über das Mass hinaus, welches aufgrund einer zugrundeliegenden Pathologie (etwa aufgrund kortikaler Malformationen) zu erwarten wäre. „The epileptic activity itself may contribute to severe cognitive and behavioral impairments above and beyond what might be expected from the underlying pathology alone” [1]. Die neuropsychologische Symptomatik ist typischerweise progredient.

Die ILAE empfiehlt, Epilepsiesyndrome generell nach Erkrankungsalter einzuteilen, und unterscheidet im frühen Kindesalter zwischen folgenden klinischen Entitäten:

neonatal

- Benign familial neonatal epilepsy (BFNE)
- Early myoclonic encephalopathy (EME)
- Ohtahara syndrome

infantil

- Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
- West syndrome

- Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)
- Benign infantile epilepsy
- Benign familial infantile epilepsy
- Dravet syndrome
- Myoclonic encephalopathy in nonprogressive disorders

Bei neonatalen Epilepsiesyndromen manifestiert sich die Erkrankung bis zum Alter von 44 Gestationswochen (entspricht somit einem korrigierten Alter von 4 Wochen), bei infantilen im ersten Lebensjahr.

Die von der ILAE aufgeführten phänotypischen Merkmale einer Epileptischen Enzephalopathie lassen klinisch und insbesondere auch hinsichtlich des Zeitpunkts der Erstmanifestation einen gewissen Spielraum für Entitäten zu, welche diese Kriterien erfüllen. In der vorliegenden Übersichtsarbeit möchten wir uns auf jenes Spektrum an EE beschränken, welches durch ein Manifestationsalter im ersten Lebensjahr sowie die Abwesenheit von nachweisbaren metabolischen Störungen und strukturellen bzw. läsionellen Hirnanomalien gekennzeichnet ist:

- Ohtahara syndrome
- Early myoclonic encephalopathy (EME)
- Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
- West syndrome
- Dravet syndrome / severe myoclonic epilepsy of infancy

In der OMIM-Datenbank (Online Mendelian Inheritance in Man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) werden diese frühkindlichen Epileptischen Enzephalopathien in Abhängigkeit vom ursächlichen genetischen Defekt in derzeit 15 Gruppen unterteilt (Stand Februar 2013), wobei diese Anzahl mit der Identifizierung neuer Gene kontinuierlich wächst (**Tabelle 1**). Einige Entitäten wurden dabei bislang nur in extremen Einzelfällen beschrieben, andere belegen eine genetische Überlappung verschiedener Phänotypen bzw. ihren Übergang ineinander.

Der Begriff „early infantile epileptic encephalopathy“ (EIEE) wurde ursprünglich von Ohtahara et al. 1976 etabliert und bezog sich auf ein frühkindliches Epilepsiesyndrom mit typischem EEG-Befund und Entwicklungsproblematik [2].

Aufgrund allelischer Phänotypen führen jedoch nicht alle angeführten Mutationen zu einer EIEE (beispielsweise ist ein kleiner Anteil der SCN1A-Mutationen für GEFS+, familiäre hemiplegische Migräne, etc. und nicht für das Dravet-Syndrom ursächlich, während ein Grossteil der KCNQ2- und SCN2A-Mutationen „benigne“ Epilepsieformen verursacht).

Ohtahara-Syndrom

Klinik: Dieses epileptische Syndrom wurde in der Erstbeschreibung von 1976 auch als frühinfantile epileptische Enzephalopathie (EIEE) bezeichnet [2]. Es betrifft Neugeborene im Alter von den ersten Lebenstagen bis 3 Monaten und manifestiert sich mit häufigen tonischen Spasmen, aber auch anderen motorisch fokalen Anfällen [3]. Das EEG zeigt ein charakteristisches Suppression-Burst-Muster (**Abbildung 1**). Der Verlauf ist schwer, mit erheblicher psychomotorischer Retardierung und therapieresistenten Anfällen. Der Begriff EIEE wird heute oft für ein breiteres Spektrum verwendet und beinhaltet nicht nur das Ohtahara-Syndrom, sondern auch weitere ähnliche bzw. überlappende Phänotypen [4].

Etwa 75 % der EIEE- oder Ohtahara-Patienten entwickeln im Verlauf ein West-Syndrom [5, 6]. Mit bildgebenden Verfahren werden bei einem grossen Teil der Patienten grobe strukturelle Anomalien des Gehirns gefunden, wie zum Beispiel Hemimegalenzephalie, Agnesie des Corpus callosum, Porencephalie, etc. [7].

Genetik: Systematische Analysen zum Mutationspektrum von Ohtahara-Patienten liegen kaum vor. Die bislang bekannten genetischen Ursachen dieses Syndroms sind vielfältig und begründen sich zumeist auf nur wenige Fallbeschreibungen (**Tabelle 2**).

Neugeborenen- oder frühe Myoklonus-Enzephalopathie (Synonym EME)

Klinik: Zusammen mit der EIEE wird die Neugeborenen- oder frühe Myoklonus-Enzephalopathie (EME) in die Gruppe der Epileptischen Enzephalopathien mit Suppression-Burst-EEG eingeteilt. Die EME wurde erstmals 1978 durch Aicardi-Goutières [8], 2 Jahre nach dem Ohtahara-Syndrom, beschrieben. Die Anfälle beginnen ebenfalls sehr früh, innerhalb der ersten 3 Lebensmonate, zum Teil schon wenige Stunden nach Geburt. Typischerweise handelt es sich um fokale Myoklonien der Extremitäten oder aber auch des Gesichts/der Augenlider ohne EEG-Korrelat. Sie werden oft als sogenannt erratisch oder fragmentiert beschrieben. Daneben haben über 80 % der Kinder auch fokale Anfälle, die sehr subtil sein können und sich beispielsweise nur durch kurze Augendeviationen, diskrete autonome Zeichen (Flush des Gesichts) oder Apnoen manifestieren. Das Suppression-Burst-Muster im EEG kann sich erst nach Anfallsbeginn manifestieren und ist im Unterschied zum Ohtahara-Syndrom nicht kontinuierlich und im Schlaf akzentuiert. Im Alter von 3-5 Monaten kann sich das elektroenzephalographische Bild bei bis 50 % der Patienten in eine atypische Hypsarrhythmie ändern [9]. Bis zur Hälfte der Kinder versterben vor dem 2. Lebensjahr. Die anderen zeigen eine schwere globale Entwicklungsstörung und bleiben zum Teil in einem vegetativen Zustand [10]. Wie bei der EIEE ist die Patho-

Tabelle 1: Derzeit bekannte EIEE-Phänotypen gemäss OMIM mit ihren jeweils ursächlichen Genen sowie die Anzahl der für diese Gene derzeit beschriebenen Mutationen laut Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

OMIM-Entität	Gen	Anzahl beschriebener Mutationen in HGMD (Stand Februar 2013)	Allelische Phänotypen (durch Mutationen im selben Gen verursacht)
EIEE1	ARX	59	Hydranencephaly with abnormal genitalia, X-linked lissencephaly 2, X-linked mental retardation 29, Partington syndrome, Proud syndrome
EIEE2	CDKL5	133	Rett syndrome-like, Angelman syndrome-like
EIEE3	SLC25A22	2	
EIEE4	STXBP1	46	
EIEE5	SPTAN1	8	
EIEE6	SCN1A	876	Dravet syndrome, Generalized epilepsy with febrile seizures plus type 2, Familial febrile seizures 3A, Familial hemiplegic migraine 3
EIEE7	KCNQ2	88	Benign neonatal seizures 1, Myokymia
EIEE8	ARHGEF9	6	
EIEE9	PCDH19	82	
EIEE10	PNKP	4	
EIEE11	SCN2A	36	Benign familial infantile seizures 3
EIEE12	PLCB1	4	
EIEE13	SCN8A	3	Cognitive impairment with or without cerebellar ataxia
EIEE14	KCNT1	?	Nocturnal frontal lobe epilepsy 3
EIEE15	ST3GAL3	?	Autosomal recessive mental retardation 12

genese der EME sehr variabel und sowohl strukturelle, metabolische und auch genetische Veränderungen können eine Rolle spielen. Meist scheint es sich jedoch um einen diffusen Prozess zu handeln, der vor allem den Hirnstamm und die weisse Substanz involviert. Dies führt möglicherweise zu einer Deafferenzierung und Hyperexzitabilität des Cortex, was wiederum am ehesten suggestiv für eine zugrunde liegende metabolische oder degenerative Erkrankung ist [11]. Dazu passend wird als häufige Ätiologie eine nicht ketotische Hyperglycinämie, aber auch andere metabolische Störungen wie Propionacidurie oder Molybdän-Cofaktor-Mangel beschrieben [7].

Genetik: Die genetischen Ursachen der EME sind unklar. In der Literatur findet sich ein Einzelfallbericht

eines EME-Patienten mit einer de *novo* reziproken chromosomalen Translokation und konsekutiver Dysruption des ERBB4-Gens, welches möglicherweise eine Rolle bei der Neuromigration spielt [12].

Säuglingsepilepsie mit wandernden Teilanfällen (Synonym MMPEI – Malignant Migrating Partial Epilepsy in Infancy)

Klinik: Seit der Erstbeschreibung des Syndroms durch Coppola et al. 1995 [13] wurden etwa 50 Patienten publiziert [14]. 2001 wurde die MMPEI erstmals in der ILAE erwähnt [15]. Der natürliche klinische Verlauf zeigt typischerweise 3 Phasen:

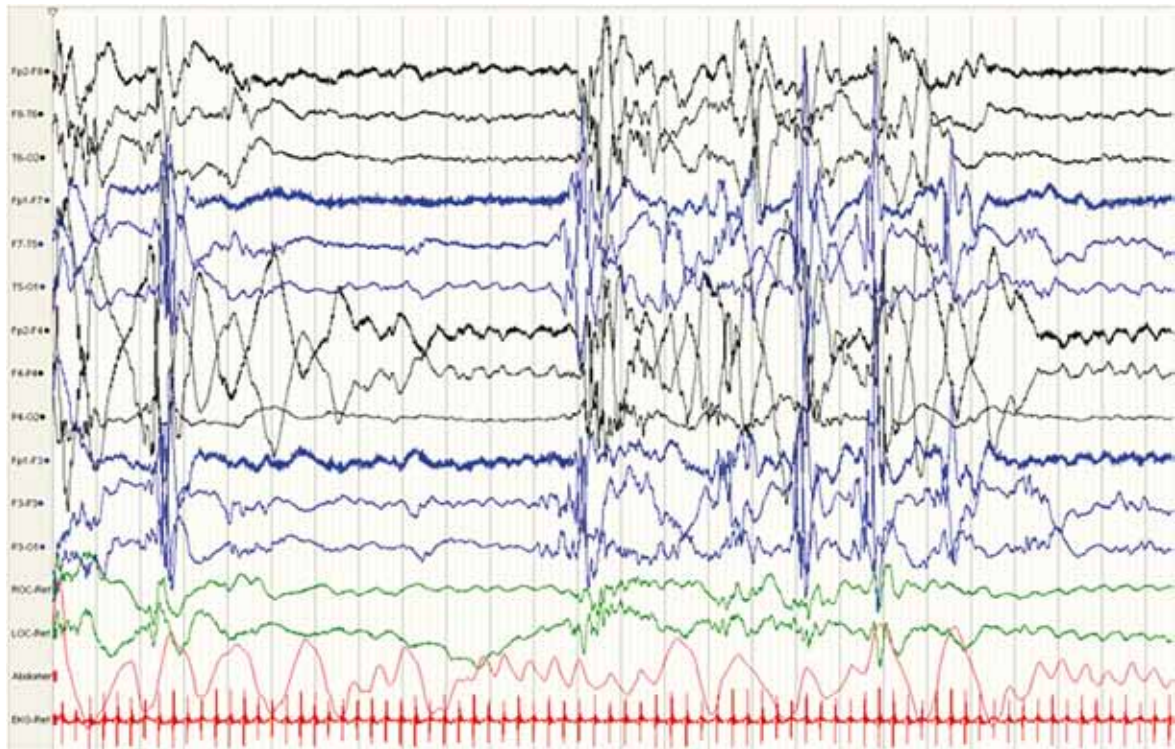


Abbildung 1: EEG mit typischem Suppression-Burst-Muster, das sowohl beim Ohtahara- als auch der Neugeborenen- oder frühen Myklonus-Enzephalopathie vorkommt. Frequenzspektrum 30 mm/s, Sensitivität 100 μ V/cm, Tiefpass 70 Hz, Hochpass 0,5 Hz (12-monatiger Junge mit bislang unbeschriebener chromosomaler Mikrodeletion).

Tabelle 2: Ohtahara-Syndrom

Mutation	Phänotyp
ARX	Männliche Ohtahara-Patienten mit zusätzlichen Befunden wie Genitalanomalien, Corpus callosum-Agenesie, Lissencephalie [16], progressiver Mikrozephalie [17] und/oder choreatischer Dystonie [18].
STXBP1	Keine signifikanten Fehlbildungen und/oder Dysmorphien, häufig frühzeitige Bewegungsstörung, oft deutliche Besserung der Anfallsituation in den ersten Lebensjahren, Mutationsnachweis bei 2 von 6 (33 %) Ohtahara-Patienten bzw. 12 von 266 (4,5 %) EIEE-Patienten [19, 20].
KCNQ2	Keine signifikanten Fehlbildungen und/oder Dysmorphien, oft deutliche Besserung der Anfallsituation in den ersten Lebensjahren. Mutationsnachweis bei 8 von 80 (10 %) EIEE-Patienten [21]. Die Mehrheit der KCNQ2-Mutationsträger entwickelt jedoch BFNE und keine Epileptische Enzephalopathie.
Copy number variations	variabler Phänotyp, zumeist individuelle Mikrodeletion

- 1. Phase:** Während der ersten 3 Lebensmonate treten vereinzelte, vor allem fokale Anfälle mit schneller sekundärer Generalisierung auf, häufig begleitet von autonomen Symptomen (Apnoe, Flush, Zyanose). Die Dauer dieser Phase beträgt wenige Wochen bis Monate. Im EEG finden sich interiktal zunehmend Allgemeinveränderungen mit diffusen Verlangsamungsherden, die von einer Hemisphäre zur anderen wandern.
- 2. Phase („Sturmphase“):** Im Alter von durchschnittlich 1-12 Monaten kommt es zu fokalen polymorphen Anfällen, etwa 5-30x täglich, meist mit einer recht uniformen Anfallssemiologie einhergehend: Wendung des Kopfes und der Augen zur Seite, Blinzeln, klonische oder tonische Zuckungen einer oder mehrerer Extremitäten, Apnoe und Kaubewegungen mit teilweise sekundärer Generalisierung. Anfallsdauer 1-4 Min., zum Teil subklinische Anfälle. Während dieser Periode sind fokale EEG-Entladungen, die von einer Hemisphäre zur anderen wandern, und gleichzeitig topisch entsprechende Anfallsmuster sowie häufige Status epileptici typisch.
- 3. Phase:** Bei älteren Kindern im Alter von 1-5 Jahren wird die Amplitude der iktalen Entladungen im EEG

größer. Häufig sind frontale Areale betroffen [22]. Die Prognose ist schlecht, sogar wenn es gelingt, die Dauer der Status epileptici möglichst kurz und/oder die Intervalle zwischen den epileptogen aktiven Phasen in der Zeit der „Sturmphase“ der Erkrankung möglichst lang zu halten. Die Kinder entwickeln eine sekundäre Mikrozephalie und zeigen eine schwere psychomotorische Entwicklungsverzögerung.

Genetik: Die Ätiologie der MMPEI ist nach wie vor unbekannt. Mutationen in *KCNQ2*, *KCNQ3*, *SCN1A*, *SCN2A* und *CLCN2* konnten als Ursache weitgehend ausgeschlossen werden [23].

West-Syndrom

Klinik: Das West-Syndrom manifestiert sich im Alter von 3-12 Monaten und ist charakterisiert durch Hypsarrhythmien im EEG sowie tonische Spasmen in Clustern, welche aufgrund ihrer Semiologie im deutschsprachigen Raum auch oft als Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Anfälle bezeichnet wurden. Die psychomotorische Entwicklung stagniert oder ist regredient. Jun-

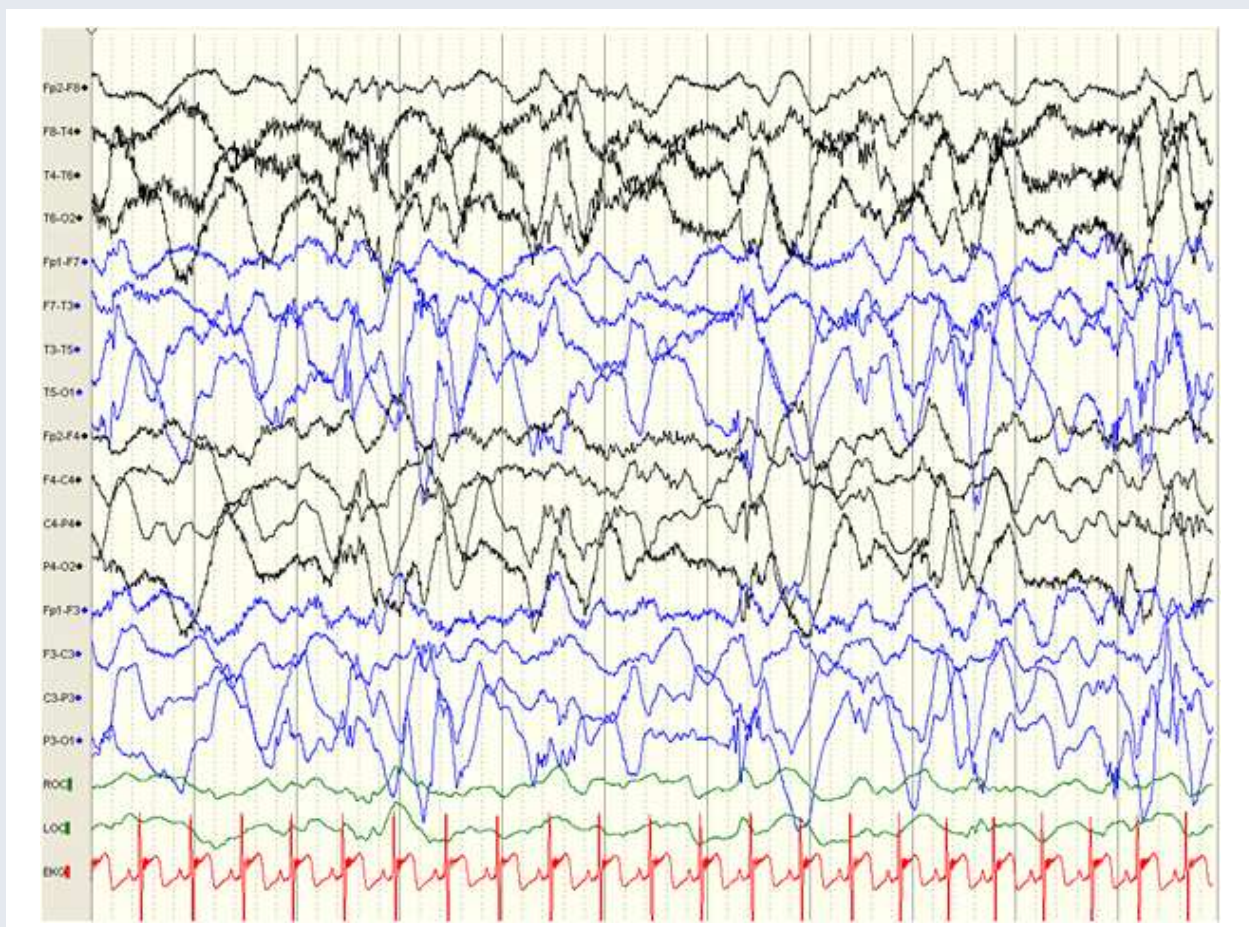


Abbildung 2: EEG mit typischer Hypsarrhythmie mit asynchronen, hochamplitudigen langsamen Wellen und multifokalen und generalisierten Spikes, die bezüglich Dauer und Lokalisation variieren. Frequenzspektrum 30 mm/s, Sensitivität 100 μ V/cm, Tiefpass 70 Hz, Hochpass 0,5 Hz (6-monatiges Mädchen mit kryptogener BNS-Epilepsie).

Tabelle 3: West-Syndrom

Mutation	Phänotyp
ARX	siehe Ohtahara-Syndrom
STXBP1	Keine signifikanten Fehlbildungen und/oder Dysmorphien, Mutationsnachweis bei 1 von 65 (2 %) West-Patienten [20], 4 von 6 (67 %) STXBP1-Mutationsträgern entwickelten ein West-Syndrom [19].
<i>Copy number variations</i>	Variabler Phänotyp, zumeist individuelle Mikrodeletion

gen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen. Die Inzidenz beträgt etwa 3-5 auf 10'000 Neugeborene [24]. Die Hypsarrhythmie ist definiert als generalisierte asynchrone hochamplitudige Aktivität von Spikes und langsamen Delta-Theta-Wellen, ohne dass sich eine physiologische Hintergrundaktivität abgrenzen liesse (**Abbildung 2**).

Genetik: Das West-Syndrom kann sehr vielfältige Ursachen haben. Es können sich anatomische Läsionen wie etwa bei einer Tuberösen Sklerose finden. Gelegentlich liegen seltene angeborene Stoffwechselerkrankungen vor. Mindestens 1/3 der Fälle von BNS-Epilepsie sind kryptogen, ohne eine nachweisbare Ätiologie [25] (**Tabelle 3**).

Mutationen in zahlreichen weiteren Genen wurden in Einzelfällen bei Patienten mit typischem oder atypischem West-Syndrom nachgewiesen. Hierzu gehören u.a. *CDKL5*, *SLC25A22*, *SPTAN1*, *PLCB1*, *ST3GAL3* [26 - 28]. Systematische Untersuchungen zu Prävalenzen liegen zu diesen Genen jedoch bislang nicht vor.

Dravet-Syndrom (Synonym SMEI – Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy)

Klinik: Das Dravet-Syndrom bzw. die schwere myoklonische Epilepsie des Säuglings- und Kindesalters (SMEI) wurde 1978 von Charlotte Dravet als eine epileptische Enzephalopathie erstbeschrieben [29]. Es beginnt mit Anfällen im Alter von 3-12 Monaten bei vorgängig gesunden, altersentsprechend entwickelten Kindern. Meistens präsentieren sie sich zu Beginn mit einem febrilen Status epilepticus und/oder hemiklonischen Anfällen mit und ohne Fieber. Im Alter von 1-4 Jahren kommen vor allem fokal dyskognitive Anfälle, kurze (<10 Sek.) atypische Absenzen, zum Teil in Clustern, und bei einem Teil der Kinder myoklonische Anfälle hinzu. Trigger sind klassischerweise Fieber, Müdigkeit und Fotostimulation bei fotosensiblen Patienten. Das EEG ist zu Beginn häufig normal und ab etwa dem 2.

Lebensjahr oft pathologisch mit einer generalisierten Verlangsamung und multifokalen epileptiformen Veränderungen. Eine fokussierte antiepileptische Therapie sollte sobald als möglich initiiert und Medikamente, die Anfälle auslösen (etwa Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Phenytoin) unter allen Umständen vermieden werden. Neuroradiologisch lassen sich, wenn überhaupt, nur unspezifische Auffälligkeiten (zum Beispiel Atrophie) und bei etwa 30 % der Kinder eine Hippokampusklerose nachweisen. Ab dem 2. Lebensjahr zeigen sich in der Regel motorische und kognitive Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten. Die Kinder haben oft einen späten Gehbeginn (durchschnittlich mit 17 Monaten) und eine Ataxie. Tendenziell treten ab ca. dem 9. Jahr zunehmend Gehschwierigkeiten (sog. "crouch pattern") auf [30].

Die Wahl einer adäquaten bzw. spezifischen antiepileptischen Therapie hat einen grossen Einfluss auf das individuelle Outcome eines Dravet-Patienten [31].

Genetik: Die genetische Ursache des Dravet-Syndroms liegt in etwa 75 % der Fälle in Mutationen der Natriumkanaluntereinheit *SCN1A* [32]. Bei Patienten mit Dravet-ähnlichen Phänotypen finden sich gelegentlich Mutationen in anderen Genen, wie etwa *PCDH19* (bei Mädchen) oder seltener *SCN1B*, *SCN2A*, *GABRG2*. Mutationen in *SCN9A* werden als modifizierende Faktoren des Dravet-Syndroms gewertet und wurden in mehreren Fällen zusätzlich zu einer *SCN1A*-Mutation nachgewiesen [33].

Bei Patienten mit typischem Dravet-Syndrom ohne nachweisbare *SCN1A*-Mutation kann es sich lohnen, den Originalbefund zu hinterfragen, da neueste Sequenzieretechniken wiederholt Falsch-Negative in der klassischen Routinediagnostik aufdeckten [34]. Zumeist waren diese auf ältere bzw. weniger sensitive Analysemethoden in der primären Abklärung zurückzuführen, aber selten auch auf methodische Artefakte der Sanger-Sequenzierung.

Kommentar zur Klassifizierung

Die rein klinisch-epileptologische Klassifizierung der EE gemäss ILAE [1] stellt eine pragmatische Einteilung dieses sehr heterogenen Krankheitsspektrums dar. Sie klammert jedoch die eigentlichen Ursachen der jeweiligen Symptomatik komplett aus. Eine Unterscheidung zwischen symptomatischen Epilepsien aufgrund von Ionenkanaldefekten oder aufgrund von (fein)strukturellen Anomalien findet nicht statt, obwohl dies in Bezug auf die Beurteilung der Prognose und möglicherweise sogar die Wahl der anti-epileptischen Therapie von grosser Bedeutung wäre. So kann sich beispielsweise das Anfallsgeschehen im Rahmen eines Ohtahara-Syndroms infolge *STXBP1*- oder *KCNQ2*-Mutation im Verlauf der frühen Kindheit durchaus bessern bzw. gelegentlich sogar spontan selbstlimitierend sein [12, 13], während bei einem Suppression-Burst-EEG aufgrund Gyrierungsstörung bei zum Beispiel ARX-Mutation oft auch langfristig eine therapierefraktäre Epilepsie zu erwarten ist. Auch lässt sich der individuelle Verlauf der Erkrankung, wie etwa das Risiko eines Übergangs von Ohtahara- in ein West-Syndrom nur sehr grob empirisch beurteilen.

Andererseits orientiert sich die rein genetische Klassifizierung, wie etwa nach OMIM, überhaupt nicht an epileptologischen Charakteristika. Sie erlaubt jedoch Rückschlüsse über das klinische Spektrum des jeweiligen Phänotyps. Die klinischen Konsequenzen einer EIEE4 aufgrund *STXBP1*-Mutation beinhalten beispielsweise u.a. Ohtahara-Syndrom, West-Syndrom, schwere Epilepsie ohne spezifische EEG-Charakteristika, aber auch nicht-syndromale geistige Behinderung ohne epileptische Anfälle [12, 35].

Eine Klassifizierung der Epileptischen Enzephalopathien unter, wenn möglich, primär genetischen und sekundär phänotypischen Kriterien erscheint sinnvoll. Somit würde der Krankheitsbeginn genauso wie die Ausprägung bzw. der Schweregrad der jeweiligen Enzephalopathie in den Hintergrund rücken, während die für Prognose und Therapie wichtige Ätiologie der Erkrankung stärker hervorgehoben würde. Ebenso würden sich die Überlappung bzw. der Übergang von verschiedenen Epilepsieformen bei jedoch gleichartigem genetischen Defekt besser widerspiegeln. Die Einteilung nach neonatal, frühkindlich oder später beginnenden Enzephalopathien wäre, wie bereits von der ILAE diskutiert, weniger bedeutsam als die Unterscheidung zwischen strukturell (oder läsionell) bedingten, metabolischen und genetischen Epileptischen Enzephalopathien.

Heterogenität und gleichzeitig ausgeprägte phänotypische Variabilität können die gezielte genetische Diagnostik Epileptischer Enzephalopathien deutlich erschweren. Deprez et al., 2009, entwickelten einen diagnostischen Algorithmus, welcher als Entscheidungshilfe bei der genetischen Abklärung von Epilepsiesyndromen des ersten Lebensjahrs dienen kann [36]. Er deckt jedoch nur die häufigsten Diagnosen ab und setzt beim Patienten das Bestehen gewisser syndromspezifischer Charakteristika (Anfallssemiologie, EEG-Veränderungen, Therapie-Response, etc.) voraus.

Besteht aufgrund eines markanten Phänotyps eine klare genetische Verdachtsdiagnose (beispielsweise Dravet-Syndrom), ist die Abklärung des jeweiligen Gens (in diesem Fall *SCN1A*) der wohl effizienteste Weg, die Diagnose genetisch zu sichern.

Etwa 8 % aller Patienten mit Epileptischer Enzephalopathie haben nachweisbare submikroskopische Chromosomenaberrationen [37], weswegen eine Microarray-Analyse (Array-CGH oder SNP-Chip) immer indiziert ist.

Mittels moderner Hochdurchsatzsequenzierung ist es möglich, den Fokus der Analyse nicht auf nur eines oder sehr wenige, sondern alle differenzialdiagnostisch bedeutsamen Gene bzw. sogar das ganze Exom oder auch Genom zu legen. Die Genom- bzw. Exomanalyse ist derzeit für Routine-diagnostische Fragestellungen aus vor allem zwei Gründen (noch) nicht geeignet: 1.) die Auswertung der generierten Daten ist intensiv und eine endgültige Beurteilung aller nachgewiesenen genetischen Varianten nicht ohne Weiteres möglich, 2.) die Abdeckung (Qualität) der Sequenz ist in vielen Bereichen des Erbguts ungenügend und erlaubt keine eindeutigen Aussagen zum Vorhandensein oder Ausschluss etwaiger Mutationen [38 - 40].

Die Methode des „targeted next generation sequencing“ bzw. Panel-Diagnostik stellt jedoch eine Möglichkeit dar, den diagnostischen Fokus ausschliesslich auf jene Gene zu legen, von welchen eine differenzialdiagnostische Bedeutung bekannt ist. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unklarer Befunde bzw. von möglichen pathologischen Zufallsbefunden, die primär nicht im Zusammenhang mit der initialen Fragestellung zu stehen scheinen. Des weiteren zeigen die Gene innerhalb eines solchen Panels eine deutlich höhere Abdeckung und erlauben gegenüber der Exom- oder Genomanalyse einen sicheren Nachweis bzw. Ausschluss von Sequenzveränderungen [34]. Die Aufklärungsquote solcher Panel-Diagnostik hängt von der Anzahl der fokussierten Gene sowie der (bekannten) Heterogenität der jeweiligen Erkrankung ab.

Leider gibt es spezifisch für Epileptische Enzephalopathien derzeit noch keine genaueren Zahlen hinsichtlich der zu erwartenden Mutationsdetektionsrate nach Epilepsie-Panel-Diagnostik. Da hierdurch jedoch alle phänotypisch überlappenden Krankheitsbilder

parallel abgeklärt würden (Angelman-Syndrom, Rett-Syndrom, Pitt-Hopkins-Syndrom, Mowat-Wilson-Syndrom, GLUT1-Defizienz-Syndrom, u.v.a.m.), ist eine Quote zu erwarten, die vergleichbar zu anderen publizierten Panels bzw. Phänotypen ist. Die Mutationsdetectionsraten liegen dabei häufig im höheren zweistelligen Prozentbereich: Kardiomyopathie-Panel ca. 60 % [41], Epilepsie-Panel ca. 50 % [34], Retinopathie-Panel ca. 25 % [42]. Darüberhinaus zeichnet sich bereits ab, dass durch diese modernen Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethoden in den nächsten wenigen Jahren ein deutlicher Wissenszuwachs zu erwarten ist, der mehr Klarheit bezüglich der Ätiologie verschiedener Epileptischer Enzephalopathien und vieler anderer Erkrankungen bringen wird.

Referenzen

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-685
- Ohtahara S, Ishida T, Oka E et al. On the specific age dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No to Hattatsu* 1976; 8: 270-279
- Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24: 13-23
- Pavone P, Spalice A, Polizzi A et al. Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. *Brain Dev* 2012; 34: 459-468
- Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 398-407
- Kato M, Saitoh S, Kamei A et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007; 81: 361-366
- Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 317-323
- Aicardi J, Goutieres F. Neonatal myoclonic encephalopathy. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1978; 8: 99-101
- Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993; 47: 197-200
- Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 3rd ed. London: John Libbey & Company Ltd., 2002: 33-44
- Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res* 2006; 70: S58-67
- Backx L, Ceulemans B, Vermeesch JR et al. Early myoclonic encephalopathy caused by a disruption of the neuregulin-1 receptor ErbB4. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 378-382
- Coppola G, Plouin P, Chiron C et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995; 36: 1017-1024
- Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia* 2009; 50: 49-51
- Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803
- Uyanik G, Aigner L, Martin P et al. ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. *Neurology* 2003; 61: 232-235
- Giordano L, Sartori S, Russo S et al. Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 3133-3137
- Guerrini R, Moro F, Kato M et al. Expansion of the first polyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007; 69: 427-433
- Deprez L, Weckhuysen S, Holmgren P et al. Clinical spectrum of early-onset epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations. *Neurology* 2010; 75: 1159-1165
- Weckhuysen S, Holmgren P, Hendrickx R et al. Reduction of seizure frequency after epilepsy surgery in a patient with STXBP1 encephalopathy and clinical description of six novel mutation carriers. *Epilepsia* 2013; doi: 10.1111/epi.12124
- Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 15-25
- Dulac O. Issues in paediatric epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005; 182: 9-11
- Coppola G, Veggiotti P, Del Giudice EM et al. Mutational scanning of potassium, sodium and chloride ion channels in malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2006; 28: 76-79
- Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood: West syndrome. In: Panayiotopoulos C (ed): *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. London: Springer Verlag, 2007: 224-231
- Nabbout R, Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 393-397
- Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2011; 45: 355-367
- Kurian MA, Meyer E, Vassallo G et al. Phospholipase C beta 1 deficiency is associated with early-onset epileptic encephalopathy. *Brain* 2010; 133: 2964-2970
- Edvardson S, Baumann AM, Muhlenhoff M et al. West syndrome caused by ST3Gal-III deficiency. *Epilepsia* 2013; 54: e24-27
- Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-548
- Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: S5-S8
- Brunklaus A, Ellis R, Reavey E et al. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012; 135: 2329-2336
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332
- Singh NA, Pappas C, Dahle EJ et al. A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000649
- Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia* 2012; 53: 1387-1398
- Rauch A, Wieczorek D, Graf E et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome

- sequencing study. *Lancet* 2012; 380: 1674-1682
36. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology* 2009; 72: 273-281
37. Mefford HC, Yendle SC, Hsu C et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol* 2011; 70: 974-985
38. Ng SB, Turner EH, Robertson PD et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 2009; 461: 272-276
39. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010; 467: 1061-1073
40. Scheffer IE. Genetic testing in epilepsy: what should you be doing? *Epilepsy Curr* 2011; 11: 107-111
41. Meder B, Haas J, Keller A et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 110-122
42. Shanks ME, Downes SM, Copley RR et al. Next-generation sequencing (NGS) as a diagnostic tool for retinal degeneration reveals a much higher detection rate in early-onset disease. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 274-280

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Johannes Lemke

Universitätsklinik für Kinderheilkunde

Abteilung für Humangenetik

Inselspital

CH 3010 Bern

Tel. 0041 31 632 02 10

Fax 0041 31 632 94 84

Johannes.Lemke@insel.ch